

Parâmetros clínicos da hemocromatose hereditária: toxicidade tecidual resultante da absorção excessiva de ferro

Hirisleide Bezerra Alves¹

¹ Bolsista integral do Programa Universidade para Todos (Prouni) fornecido pelo MEC. Graduanda em Biomedicina na Faculdade Maurício de Nassau, Campina Grande – PB, Brasil. E-mail: hirisleidebezerra@gmail.com

RESUMO: A Hemocromatose Hereditária constitui uma doença autossômica recessiva relacionada a diversos distúrbios do metabolismo do ferro que ocasionam sua sobrecarga tecidual. O principal regulador da absorção do ferro é a proteína hepcidina, a qual inibe a ferroportina, proteína exportadora de ferro dos enterócitos e dos macrófagos; um problema na expressão do gene da hepcidina ou na sua função, bem como em outras proteínas envolvidas no metabolismo do ferro, condicionam a maioria dos tipos de hemocromatose hereditária. Diante destes fatos, o presente trabalho visa expor os parâmetros clínicos associados à hemocromatose hereditária, apresentando a patogenia e morfologia da doença. Para tal, fez-se uma revisão sistemática a partir livros e artigos consultando as bases de dados do MEDLINE/PUBMED, LILACS e SCIELO, selecionando artigos associados ao tema. Pacientes com diagnóstico estabelecido de hemocromatose hereditária e sobrecarga de ferro devem ser tratados com flebotomia para a obtenção de depleção do ferro do organismo, a fim de se evitar complicações como cirrose e carcinoma hepatocelular, principais causas de morte entre portadores desta patologia.

Palavras-Chave: Distúrbios do metabolismo do ferro; Mutações do gene HFE; Proteína hepcidina; Órgãos parenquimatosos; Flebotomia.

Parameters of clinical hereditary hemochromatosis: toxicity tissue resulting from iron absorption excessive

ABSTRACT: The Hereditary Hemochromatosis is an autosomal recessive disease related to various iron metabolism disorders that cause local tissue overload. The primary regulator of iron absorption is hepcidin protein which inhibits ferroportin, iron exporter protein of the enterocytes and macrophages; an issue in gene expression of hepcidin and its function, as well as other proteins involved in iron metabolism, affect most types hereditary hemochromatosis. Given these facts, the present study was to present the clinical parameters associated with hereditary hemochromatosis, presenting the pathogenesis and morphology of the disease. To this end, there was a systematic review from books and articles referring to the MEDLINE/PUBMED databases, LILACS and SciELO, selecting articles associated with the topic. Patients with established diagnosis of hereditary iron overload and hemochromatosis must be treated to obtain phlebotomy depletion of iron from the body, in order to avoid complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma, leading causes of death among patients with this disorder.

Keywords: Disorders of iron metabolism; HFE mutations; Hepcidin protein; Parenchymal organs; Phlebotomy.

1 INTRODUÇÃO

O ferro é um mineral vital para a homeostase celular, sua estrutura química passível em aceitar e doar elétrons o torna imprescindível para diversas reações biológicas (GROTTO, 2010). Constitui um elemento essencial para a vida e participa de numerosas funções estruturais e metabólicas nas células, graças à sua química flexível e potencial oxi-redutor (BONINI-DOMINGOS, 2006). Corresponde a um micronutriente que desempenha importantes funções no metabolismo humano, tais como transporte e armazenamento de oxigênio, reações de liberação de energia na cadeia de transporte de elétrons, conversão de ribose a desoxirribose, cofator de algumas reações enzimáticas e inúmeras outras reações metabólicas essenciais (SANTOS et al., 2009). Atua como cofator de enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e na fixação do nitrogênio, sendo utilizado principalmente na síntese da hemoglobina nos eritroblastos, da mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado (HOFFBRAND, 2006).

A maior quantidade de ferro do organismo encontra-se na hemoglobina, integrando o grupo heme; o restante distribui-se na composição de outras proteínas, enzimas e na forma de depósito (ferritina e hemossiderina) (DUNN et al., 2007). O ferro utilizado pelo organismo é obtido de duas fontes principais: dieta e reciclagem de hemácias senescentes (GROTTO, 2010). O ferro da dieta é encontrado sob as formas orgânica e inorgânica, sendo,

respectivamente, provenientes do grupo heme e não heme, este adquirido de vegetais e grãos (DUNN et al., 2007). Uma dieta normal contém de 13 mg a 18 mg de ferro, dos quais somente 1 mg a 2 mg serão absorvidos (GROTTO, 2010). A aquisição da forma heme corresponde a 1/3 do total e é proveniente da quebra da hemoglobina e mioglobina contidas na carne vermelha (SANTOS, 2010).

O conteúdo corporal de ferro é regulado principalmente pela absorção intestinal, a qual acontece no epitélio duodenal superior, provido de estruturas vilosas que ampliam a superfície de absorção (KUMAR et al., 2010). Em condições fisiológicas, o ferro no enterócito pode ser armazenado como ferritina, se a taxa de saturação de transferrina estiver normal ou aumentada no sangue periférico, ou pode ser transportado através da membrana basolateral a caminho da circulação, se os valores da saturação da transferrina estiverem baixos no sangue periférico (SANTOS, 2010). O mecanismo de transporte do ferro do lúmen intestinal até a circulação sanguínea compreende três fases: captação e internalização na membrana apical do enterócito; deslocamento intracelular e transporte para o plasma (GROTTO, 2010).

Nos macrófagos reticuloendoteliais é realizada a reciclagem do ferro; estes fagocitam os eritrócitos com perda de flexibilidade ou com defeitos intrínsecos e os digerem em um compartimento fagolisossomal no qual a hemoglobina é degradada e o ferro é liberado do grupo heme, com a participação da

enzima heme oxigenasse (SANTOS, 2010). O ferro proveniente dos eritrócitos é armazenado como ferritina ou exportado pela ferroportina (CARVALHO et al., 2009). Como a maior parte do ferro no organismo está associada à molécula de hemoglobina, a fagocitose e degradação de hemácias senescentes, realizada pelos macrófagos, representam uma fonte importante de ferro (de 25 mg a 30 mg/dia), proporcionando uma quantidade suficiente para manter a necessidade diária do mesmo para a eritropoese (DUNN et al., 2007).

O ferro fica estocado nas células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea, nas formas de ferritina e hemossiderina (GROTTO, 2010); a primeira constitui a forma solúvel de armazenamento, enquanto a hemossiderina corresponde à forma degradada da ferritina, permitindo que o ferro forme agregados (DONOVAN et al., 2006). No adulto, a quantidade total de ferro é de aproximadamente 3,5 a 4 g, denotando-se que cerca de 1,5 a 3 g estão associadas ao grupo heme (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

A deficiência de ferro acarreta consequências para todo o organismo, sendo a anemia a manifestação mais relevante (SANTOS et al., 2009). Por outro lado, o acúmulo ou excesso de ferro é extremamente nocivo para os tecidos, uma vez que o ferro livre promove a síntese de espécies reativas de oxigênio que são tóxicas e lesam proteínas, lipídeos e DNA (GROTTO, 2010). O organismo não possui um mecanismo específico para eliminar o excesso de ferro absorvido ou acumulado após a

reciclagem do ferro pelos macrófagos (CARVALHO et al., 2009). Fisiologicamente, o organismo é incapaz de aumentar a excreção de ferro, mesmo quando há sobrecarga dele (AGUIAR et al., 2014); portanto, o aumento progressivo do aporte de ferro, por via gastrointestinal ou parenteral, leva inelutavelmente à condição patológica de sobrecarga de ferro (FIX; KOWDLEY, 2008).

O acúmulo desse metal ocasiona uma patologia denominada hemocromatose, a qual pode resultar de defeitos genéticos ou devido a complicações de doenças hepáticas e certas anemias (BONINI-DOMINGOS, 2006). Na hemocromatose verifica-se um aumento progressivo nos estoques corpóreos de ferro, condicionando sua deposição em órgãos parenquimatosos, com posterior dano funcional e estrutural destes (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

No início do século XIX, Trousseau e Troisier descreveram a síndrome clínica caracterizada por cirrose hepática, diabetes mellitus e hiperpigmentação da pele, constatando que era causada por acúmulo de ferro em diferentes órgãos; no entanto, somente em 1889 foi denominada, por Von Recklinghausen, de hemocromatose (CANÇADO; CHIATTONE, 2010). A hemocromatose (também conhecida como hemocromatose primária ou hereditária) é uma doença autossômica recessiva, associada, na maioria das vezes, à mutação do gene HFE (*classical hereditary he-*

mochromatosis), localizado no braço curto do cromossomo 6, pertencente ao complexo principal de histocompatibilidade (SANTOS et al., 2009).

Caracteriza-se pelo aumento inapropriado da absorção intestinal de ferro, com consequente acúmulo progressivo desse íon em diferentes órgãos e tecidos, especialmente fígado, coração, pâncreas, pele e articulações, podendo ocasionar lesão celular e tecidual, fibrose e insuficiência funcional (FIX; KOWDLEY, 2008). O acúmulo desse elemento nos tecidos, que pode ocorrer como consequência da administração parenteral do mesmo, geralmente na forma de transfusões ou outras causas (QUADRO 1) é variavelmente conhecido como hemocromatose secundária, hemocromatose adquirida ou hemossiderose (KUMAR et al., 2010).

Quadro 1 – Classificação da sobrecarga de ferro

I. HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA
Mutações dos genes que codificam HFE, receptor de transferrina 2 (TfR2) ou hepcidina; Mutações de genes que codificam HJV (hemojuvelina).
II. HEMOCROMATOSE SECUNDÁRIA
A. Sobrecarga de ferro parenteral
Transfusões/ Anemia aplástica
Doença Falciforme/ Injeções de ferro-dextrano
Síndromes mielodisplásicas
B. Eritropoese ineficaz com aumento da atividade eritroide
Anemia sideroblástica/ β - Talassemia
Deficiência de piruvato quinase
C. Aumento da ingestão oral de ferro
D. Atransferrinemia congênita
E. Doença hepática crônica
F. Hemocromatose neonatal

Fonte: Adaptado de KUMAR et al (2010).

Na hemocromatose, a regulação da absorção intestinal do ferro dietético é anormal, levando ao acúmulo líquido de ferro de 0,5 a 1,0 g/ano, principalmente no fígado (CARVALHO et al., 2009). A doença tipicamente se manifesta após o acúmulo de 20 g de ferro armazenado (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

O ferro em excesso é diretamente tóxico para os tecidos do hospedeiro, pelos seguintes mecanismos: (1) peroxidação de lipídeos por reações de radicais livres catalisadas pelo ferro, (2) estimulação da formação de colágeno por ativação das células estreladas hepáticas e (3) interação de espécies reativas de oxigênio e do próprio ferro com o DNA, provocando lesão celular letal ou predisposição a carcinoma hepatocelular (KUMAR et al., 2010).

O principal regulador da absorção do ferro é a proteína hepcidina (também conhecida como peptídeo antimicrobiano expresso no fígado ou LEAP1), codificada pelo gene HAMP (PORTO et al., 2012). É sintetizada no fígado e sua produção é estimulada pelo aumento dos depósitos de ferro, lipopolissacarídeos e pela interleucina-6, sendo inibida em decorrência de anemia, hipóxia tecidual, eritropoese ineficaz e alcoolismo (ANDREWS, 2008). A hepcidina ligando-se à ferroportina (FPN) – principal proteína exportadora de ferro, localizada na membrana basolateral dos enterócitos, macrófagos e eritrócitos –, promove sua internalização e degradação, inibindo a absorção intestinal de ferro e diminuindo a liberação, para o plasma, do ferro presente nos

macrófagos (CANÇADO; CHIATTONE, 2010); desse modo, a hepcidina reduz os níveis plasmáticos de ferro (KUMAR et al., 2010). Entretanto, nos pacientes com hemocromatose hereditária, há redução da síntese de hepcidina, fato que condiciona aumento da absorção intestinal de ferro e da liberação deste dos macrófagos, levando ao seu acúmulo progressivo e patológico no organismo (AGUIAR et al., 2014).

Outras proteínas envolvidas no metabolismo do ferro atuam regulando os níveis de hepcidina; estas incluem: hemojuvelina (HJV), expressa no fígado, coração e músculo esquelético; receptor de transferrina 2 (TfR2), altamente expresso nos hepatócitos, onde medeia a captação do ferro ligado à transferrina, e HFE, produto do gene da hemocromatose (KUMAR et al., 2010). A ausência de expressão de hepcidina causada por mutações em HJV, TfR2 e HFE causa a hemocromatose, cujas formas clínicas variam de acordo com as mutações envolvidas (FIX; KOWDLEY, 2008).

Mutações no gene HAMP e na HJV causam uma forma severa de hemocromatose hereditária, conhecida como hemocromatose juvenil; mutações de HFE e TfR2 causam a forma clássica de hemocromatose hereditária adulta, uma forma mais branda que a juvenil (CANÇADO; CHIATTONE, 2010). A forma adulta de hemocromatose hereditária quase sempre é causada por mutações de HFE, presente em 70% a 100% dos pacientes diagnosticados, determinada pela substituição de cisteína para tirosina no aminoácido 282

(chamado C282Y), em virtude de uma única transição de guanina para adenina no nucleotídeo 845 (G845A) (KUMAR et al., 2010). Outra mutação comum é H63D (histidina na posição 63 para aspartato); o estado homozigoto para H63D e mutações heterozigotas combinadas de C282Y/H63D geralmente causam um leve acúmulo de ferro, desse modo, a condição genética não produz doença clínica em todos os indivíduos (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

A toxicidade do ferro relaciona-se diretamente ao ferro livre, ou seja, àquele não ligado à transferrina (BONINI-DOMINGOS, 2006). A partir do momento no qual a quantidade plasmática de ferro ultrapassa a capacidade de saturação da transferrina, a concentração de ferro livre, especificamente a fração redoxi-ativa denominada LPI (*labile plasma iron*), aumenta, promovendo lesão celular, uma vez que sua capacidade de penetrar nas células dá-se mais fácil que o ferro ligado à transferrina (CARVALHO et al., 2009). O ferro livre atua como catalizador de reações oxidativas e consequente síntese de radicais superóxidos e radicais hidroxilas livres; a conversão de superóxido em H_2O_2 pela superóxido dismutase causa a peroxidação de lipídeos da membrana de diversas organelas citoplasmáticas, como as mitocôndrias e os microsossomos, com consequente dano celular, fibrose reativa, esclerose e insuficiência funcional (FIX; KOWDLEY, 2008).

3 METODOLOGIA

As bases de dados do MEDLINE/PUBMED, LILACS e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) foram consultadas para o levantamento de artigos científicos publicados em periódicos indexados, compreendidos no período de 2006 a 2014. Na estratégia de busca, foram utilizados os descritores: Hemocromatose; Hemocromatose Hereditária; metabolismo do ferro. Entre 27 artigos encontrados, 15 foram selecionados à constituir tal revisão de literatura, utilizando-se como critérios de inclusão artigos relacionados ao tema, com ênfase à problemática proposta. As informações levantadas foram organizadas em sessões, e as conclusões estabelecidas conforme a convergência dos dados extraídos das fontes bibliográficas.

4 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS

A hemocromatose clássica apresenta uma predominância masculina, visto que, em mulheres o acúmulo de ferro é protraído por meio de eventos como gravidez e menstruação; raramente torna-se evidente antes dos 40 anos de idade (BONINI-DOMINGOS, 2006). As alterações morfológicas na hemocromatose hereditária são caracterizadas principalmente por: (1) deposição de hemossiderina nos seguintes órgãos (em ordem decrescente de severidade) – fígado, pâncreas, miocárdio, hipófise, glândula suprarrenal, glândulas tireoide e paratireoide, arti-

culações e pele; (2) cirrose; e (3) fibrose pancreática (KUMAR et al., 2010). Os sintomas iniciais são geralmente inespecíficos, sendo os mais comumente referidos: fadiga, artralgia/artrite, dor abdominal, diminuição da libido ou impotência e perda de peso (SANTOS et al., 2009).

O fígado é um dos primeiros órgãos afetados (AYMONE et al., 2013). O ferro é uma hepatotóxina direta, e inflamação está caracteristicamente ausente (AGUIAR et al., 2014). Neste estágio o fígado tipicamente é um pouco maior que o normal, denso e marrom-chocolate; septos fibrosos se desenvolvem lentamente, levando finalmente a um padrão de cirrose micronodular no fígado intensamente pigmentado (KUMAR et al., 2010). Aproximadamente 95% dos pacientes sintomáticos apresentam hepatomegalia, que precede o desenvolvimento de sintomas ou alterações dos testes de função hepática (CANÇADO; CHIATTONE, 2010). A hepatomegalia pode evoluir para esteatose hepática, fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (AYMONE et al., 2013). A determinação bioquímica da concentração de ferro no tecido hepático constitui o padrão para quantificação do teor de ferro hepático, e consequente associação com o quadro clínico referente, como mostrado na tabela 1 (KUMAR et al., 2010).

Tabela 1 – Relação entre o teor de ferro do tecido hepático e o quadro clínico concernente

Quadro Clínico	Teor de Ferro do Tecido Hepático
Indivíduos normais	< 1.000 μg por grama de peso seco do

	fígado
Pacientes adultos com hemocromatose hereditária	> 10.000 μ g por grama de peso seco do fígado
Desenvolvimento de cirrose e fibrose	> 22.000 μ g por grama de peso seco do fígado

Fonte: Adaptado de KUMAR et al (2010).

O pâncreas torna-se intensamente pigmentado, apresenta fibrose intersticial difusa e pode exibir alguma atrofia do parênquima; hemossiderina é encontrada tanto em células acinares quanto das ilhotas e, às vezes, no estroma fibroso intersticial (GROTTO, 2010). O coração frequentemente está aumentado e apresenta grânulos de hemossiderina no interior das fibras miocárdicas, conferindo coloração marrom notável ao miocárdio (KUMAR et al., 2010). A deposição de ferro no miocárdio poderá acarretar dilatação ventricular, clinicamente manifestada como insuficiência cardíaca congestiva e arritmias (SANTOS, 2010).

A pigmentação da pele é parcialmente atribuída à deposição de hemossiderina em macrófagos e fibroblastos dérmicos, sendo a maior parte resultante do aumento na produção de melanina epidérmica; a combinação desses pigmentos confere uma cor acinzentada característica à pele (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

A deposição de hemossiderina nos revestimentos sinoviais articulares, pode desencadear sinovite aguda (BONINI-DOMINGOS, 2006). A deposição excessiva de pirofosfato de cálcio danifica a cartilagem articular, produzindo uma poliartrite incapacitante referida

como pseudogota (KUMAR et al., 2010).

Das manifestações endócrinas, destacam-se hipogonadismo hipogonadotrófico, diabetes mellitus (secundário ao acúmulo excessivo de ferro nas células betapancreáticas e ao desenvolvimento de resistência à insulina) e hipotireoidismo (SANTOS et al., 2009). As principais alterações relacionadas ao hipogonadismo hipogonadotrófico incluem: diminuição da libido, impotência, amenorreia, ginecomastia e queda de pelos corporais (AGUIAR et al., 2014). Os testículos apresentam-se pequenos e atróficos, contudo sem pigmentação significativa; acredita-se que a atrofia seja secundária a uma perturbação no eixo hipotálamo-hipófise, resultando em níveis reduzidos de gonadotrofinas e testosterona (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

A tabela 2 expõe algumas manifestações clínicas presentes na hemocromatose hereditária e o percentual de pacientes positivos para os mesmos.

Tabela 2 – Percentual de pacientes positivos para determinadas manifestações clínicas da hemocromatose

Manifestação clínica	% pacientes positivos
Hepatomegalia	95
Dor Abdominal	10 - 50
Carcinoma Hepatocelular	3 - 5
Hiperpigmentação	27 - 85
Insuficiência cardíaca global	2 - 35
Arritmias Cardíacas	7 - 36
Artropatias	20 - 70

Fonte: Adaptado de AYMONE et al (2013).

A clássica tríade de cirrose pigmentar com hepatomegalia, pigmentação

cutânea e diabetes mellitus pode não se desenvolver até um ponto tardio no curso da doença (KUMAR et al., 2010). A morte pode resultar de cirrose ou doença cardíaca, entretanto destaca-se como principal causa o carcinoma hepatocelular, no qual o risco é 200 vezes maior que na população geral, e o tratamento para sobrecarga de ferro não remove o risco para esse tumor (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

5 CONCLUSÕES

A hemocromatose constitui um distúrbio hereditário homozigoto recessivo causado por absorção excessiva de ferro. As principais manifestações incluem hepatomegalia, dor abdominal, pigmentação cutânea (particularmente em áreas expostas ao sol), perturbação da homeostasia de glicose ou diabetes mellitus franca devido à destruição de ilhotas pancreáticas, disfunção cardíaca (arritmias, miocardiopatia) e artrite atípica.

O acúmulo de ferro é vitalício, mas a lesão causada pelo ferro excessivo é lenta e progressiva, por isso os sintomas geralmente aparecem pela primeira vez na 5ª a 6ª décadas de vida. A hemocromatose pode ser diagnosticada muito antes da ocorrência de um dano tissular irreversível. A pesquisa envolve a demonstração de níveis elevados de ferro sérico e ferritina, exclusão de causas secundárias de sobrecarga de ferro e biópsia hepática, se indicada. A maioria dos pacientes com hemocromatose é diagnosticada no

estágio subclínico, pré-cirrótico, devido a medidas de rotina do ferro sérico.

O tratamento do paciente com hemocromatose hereditária compreende a remoção do excesso de ferro do organismo por meio de flebotomia ou de sangria terapêutica; trata-se de um procedimento seguro, econômico e eficaz. O tratamento deve ser iniciado assim que constatada a sobrecarga de ferro, preferencialmente ainda na fase assintomática da doença, sobretudo antes do desenvolvimento de fibrose ou cirrose hepática, a fim de evitar o aparecimento dos mesmos. O diagnóstico precoce e a pronta instituição do tratamento são capazes de prevenir o aparecimento de complicações orgânicas graves, e mesmo nos indivíduos com algum grau de disfunção orgânica, podem reverter ou impedir sua progressão.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, K. M. et al. Mutações genéticas, métodos diagnósticos e terapêuticas relacionadas à hemocromatose hereditária. **Biotemas**, v. 27, n. 1, p. 133-142, março, 2014.
- ANDREWS, N. C. Forging a field: the golden age of iron biology. **Blood**, v. 112, n. 2, p. 219-30, 2008.
- AYMONE, W. C. et al. Hemocromatose Hereditária. **Jornal Brasileiro de Medicina**. Novembro/Dezembro, 2013. p. 27-33.
- BONINI-DOMINGOS, C. R. Hemocromatose hereditária e as mutações no gene HFE. **Revista Brasileira de Hematologia**

e **Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 4, Oct/Dec, 2006.

CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 6, p. 469-475, 2010.

CARVALHO, R. B. B. Hemocromatose: A doença que enferruja. **Seminário Científico do Curso de Nutrição**, v. 1, n. 1, 2009.

DONOVAN, A. et al. The Ins and Outs of Iron Homeostasis. **Physiology**. 1 April, 2006. p. 115-126.

DUNN, L. L. et al. Iron uptake and metabolism in the new millennium. **Trends in Cell Biology**, v. 17, n. 2, p. 93-100, february, 2007.

FIX, O. K.; KOMDLEY, K. V. Hereditary Hemochromatosis. **Minerva Medica**, v. 99, n. 6, p. 605-617, 2008.

GROTTO, H. Z. W. Fisiologia e Metabolismo do Ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 2, May/June, 2010.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P. A. H.; PETTIT, I. E. Essential Haematology. **Blackwell Publishing, Malden MA**, v. 5, p. 249, 2006.

KUMAR, Vinay et al. **Robbins e Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

PORTO, G. et al. Hepsidina: A molécula-chave na regulação do metabolismo do ferro. **Jornal Português de Gastrenterologia**, Lisboa, janeiro, 2012.

SANTOS, P. C. J. L. Hemocromatose hereditária: associação entre as mutações no gene HFE e o estado de ferro em doadores de sangue e pesquisa de

mutações nos genes HFE, HJV, HAMP, TFR2 e SLC40A1 em pacientes com sobrecarga de ferro primária. 2010. 134 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. São Paulo, 2010.

SANTOS, P. C. J. L. et al. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 31, n. 3, p. 192-202, 2009.

License information: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Artigo recebido em 10 de janeiro de 2015.

Aceito em 18 de março de 2015.